

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 6 月 16 日 (16.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/053708 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/569, 9/10, 47/12, 47/14, 47/34, A61P 27/02, 27/16
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/017762
- (22) 国際出願日: 2004 年 11 月 30 日 (30.11.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2003-403719 2003 年 12 月 2 日 (02.12.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 5 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松久 敬一 (MAT-SUHISA, Keiichi) [JP/JP]; 〒6710221 兵庫県姫路市別所町別所 7 0 8 番地 Hyogo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: LOTEPIREDNOL ETABONATE WATER BASE SUSPENSION FORMULATION

(54) 発明の名称: ロテプレドノールエタボネート水性懸濁液剤

(57) Abstract: A water base suspension formulation containing loteprednol etabonate that ensures ready detachment of precipitated particles from the container and inhibits the fixation of precipitated particles to container and block formation thereof, being enhanced in re-dispersibility. Further, there is provided a method of enhancing the re-dispersibility of loteprednol etabonate incorporated in a water base suspension formulation. In particular, there is provided a water base suspension formulation containing loteprednol etabonate, which comprises loteprednol etabonate and at least one member selected from the group consisting of sorbic acid and salts thereof and paraoxybenzoic acid esters and further comprises a nonionic surfactant.

(57) 要約: 沈降粒子が容易に容器から剥離し、かつ沈降粒子の容器への固着およびブロック形成が抑制された、再分散性が向上したロテプレドノールエタボネートを含有する水性懸濁液剤を提供する。さらに、水性懸濁液剤中に含有されるロテプレドノールエタボネートの再分散性を向上させる方法を提供する。ロテプレドノールエタボネートと、ソルビン酸またはその塩ならびにパラオキシ安息香酸エステルからなる群より選択される少なくとも 1 種に、さらに非イオン性界面活性剤を含有してなるロテプレドノールエタボネート含有水性懸濁液剤を調製する。



WO 2005/053708 A1

## 明 細 書

### ロテプレドノールエタボネート水性懸濁液剤

### 技術分野

- [0001] 本発明は、ロテプレドノールエタボネートと、ソルビン酸またはその塩ならびにパラオキシ安息香酸エステルからなる群より選択される少なくとも1種を含有してなる水性懸濁液剤、および、水性懸濁液剤中に含有されるロテプレドノールエタボネートの再分散性を向上させる方法に関する。

### 背景技術

- [0002] ロテプレドノールエタボネート(以下、LEと記載することがある。)は抗炎症作用を有するステロイド剤である。LEは水に難溶性の結晶性物質であるため、水性液剤とするには懸濁液剤の形態をとることになる。
- [0003] 水性懸濁液剤は、長期間保存により、薬物粒子が凝集したり、容器の壁面などに付着または吸着したり、沈降粒子の二次粒子形成(ブロック形成)などにより再分散が困難となる。
- [0004] そこで、再分散性を改善した水性懸濁液剤として、液剤の表面張力が低下をはじめる濃度から表面張力の低下が停止する濃度範囲内の水溶性高分子と難溶性薬物を含有する水性懸濁液剤(特許文献1参照)、イオン性高分子および金属イオンを配合し粘度を100cP以下とする難溶性薬物の水性懸濁型点眼剤(特許文献2参照)、難溶性薬物、ポリビニルピロリドンおよび水可溶アニオン性高分子を含有する水性懸濁液剤(特許文献3参照)、懸濁化剤としてD-マンニトール、D-ソルビトール、キシリトール、プロピレングリコールおよびクエン酸塩、およびそれらの混合物からなる群から選ばれる懸濁化剤を含む難溶性薬物の水性懸濁点眼剤(特許文献4参照)等が報告されている。
- [0005] 一方、LE含有水性懸濁液剤としては、LE、非イオン性高分子、非イオン性界面活性剤および非イオン性等張化剤を含有する組成物(特許文献5参照)、LEおよび炭素数2〜7の脂肪族アミノ酸を含有する水性懸濁液剤(特許文献6参照)、LEおよび結晶セルロース・カルメロースナトリウムを含有する点鼻用水性懸濁液(特許文献7参

照)等が報告されている。

- [0006] 特許文献1:特開平11-29463号公報  
特許文献2:特開平8-295622号公報  
特許文献3:国際公開第02/15878号パンフレット  
特許文献4:特開平10-36253号公報  
特許文献5:米国特許第5540930号明細書  
特許文献6:特開平10-316572号公報  
特許文献7:特開平10-259132号公報

### 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明は、LEと、ソルビン酸またはその塩ならびにパラオキシ安息香酸エステルからなる群より選択される少なくとも1種を含有してなる水性懸濁液剤を提供する。本発明は、さらに、水性懸濁液剤中に含有されるLEの再分散性を向上させる方法を提供する。

### 課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者は、上記目的を達成すべく鋭意検討を行った結果、LEを含有する水性懸濁液剤にソルビン酸またはその塩ならびにパラオキシ安息香酸エステルからなる群より選択される少なくとも1種を配合することにより、沈降したLE粒子の容器への固着およびブロック形成が抑制され、再分散性が向上することを見出し、この知見に基づいてさらに研究を進めて本発明を完成するに至った。

- [0009] すなわち本発明は、

- (1)ロテプレドノールエタボネートと、ソルビン酸またはその塩ならびにパラオキシ安息香酸エステルからなる群より選択される少なくとも1種を含有してなる水性懸濁液剤、
- (2)さらに非イオン性界面活性剤を含有する上記(1)記載の水性懸濁液剤、
- (3)点眼剤である上記(1)または(2)記載の水性懸濁液剤、
- (4)点鼻剤である上記(1)または(2)記載の水性懸濁液剤、
- (5)点耳剤である上記(1)または(2)記載の水性懸濁液剤、および

(6)ロテプレドノールエタボネートを含む水性懸濁液剤に、ソルビン酸またはその塩ならびにパラオキシ安息香酸エステルからなる群より選択される少なくとも1種を配合することを特徴とする、ロテプレドノールエタボネートの再分散性を向上させる方法に関するものである。

### 発明の効果

- [0010] 本発明によれば、LEを含む水性懸濁液剤に、ソルビン酸またはその塩ならびにパラオキシ安息香酸エステルからなる群より選択される少なくとも1種を配合することにより、沈降したLE粒子の容器への固着およびブロック形成が抑制され、再分散性が向上したLE含有水性懸濁液剤を提供することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

- [0011] 以下、本発明についてさらに詳細に説明する。

本発明の水性懸濁液剤中のLE濃度は、炎症の治療上効果のある濃度であればよく、下限濃度が通常約0.01w/v%、好ましくは約0.05w/v%、さらに好ましくは約0.1w/v%で、上限濃度が通常約2.0w/v%、好ましくは約1.5w/v%、さらに好ましくは約1.0w/v%である。

- [0012] 本発明で使用されるソルビン酸またはその塩としては、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸ナトリウムなどが挙げられる。好ましくはソルビン酸カリウムである。本発明の水性懸濁液剤中のソルビン酸またはその塩の濃度は特に限定するものではないが、下限が通常約0.001w/v%、好ましくは約0.005w/v%で、上限が通常約5.0w/v%、好ましくは約1.0w/v%である。

- [0013] 本発明で使用されるパラオキシ安息香酸エステルとしては、低級アルキル基でエステル化されたものが好ましく、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸イソブチルなどが挙げられる。本発明の水性懸濁液剤中のパラオキシ安息香酸エステルの濃度は特に限定するものではないが、下限が通常約0.001w/v%、好ましくは約0.01w/v%で、上限が通常約1.0w/v%、好ましくは約0.1w/v%である。

- [0014] 上記ソルビン酸またはその塩ならびにパラオキシ安息香酸エステルは単独で使用

してもよく、また、2種以上を適宜組み合わせ使用してもよい。

[0015] 本発明の水性懸濁液剤を製造するためには、非イオン性界面活性剤が用いられる。使用される非イオン性界面活性剤としては、チロキサポール、ポリソルベート80、ポリプロピレングリコール・エチレンオキシドブロック重合体などが挙げられる。好ましくはチロキサポールである。本発明の水性懸濁液剤中の非イオン性界面活性剤の濃度は特に限定するものではないが、下限が通常約0.01w/v%、好ましくは約0.05w/v%で、上限が通常約5.0w/v%、好ましくは約1.0w/v%である。

[0016] 本発明の水性懸濁液剤には、例えば等張化剤(塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、プロピレングリコール、ホウ酸など)、緩衝剤(リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリス緩衝液、グルタミン酸、ε-アミノカプロン酸、酢酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂など)、保存剤(クロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ホウ酸、ホウ砂など)、水溶性高分子(ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなど)、安定化剤(亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ホウ酸、ホウ砂など)、pH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸など)、清涼化剤(カンフル、メントールなど)などを適宜添加してもよい。

[0017] これら添加剤の添加量は、添加する添加剤の種類、用途などによって異なるが、添加剤の目的を達成し得る濃度を添加すればよく、例えば、等張化剤は、通常、浸透圧が約229〜約343mOsmとなるよう、約0.5〜約5.0w/v%程度添加する。また、緩衝剤は約0.01〜約2.0w/v%程度、水溶性高分子は約0.0001〜約2.0w/v%程度、安定化剤は約0.001〜約1.0w/v%程度添加する。pH調整剤は適宜添加し、pHが通常約4.0〜約9.0、好ましくは約5.0〜約8.0に調整される。保存剤は、約0.001〜約3.0w/v%程度添加する。

[0018] また、本発明の水性懸濁液剤には、本発明の目的に反しない限り、LE以外の医薬成分、例えば緑内障治療剤、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症剤、抗菌剤、

血管収縮剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗ウイルス剤などを配合して製剤してもよい。

[0019] 本発明の水性懸濁液剤は、再分散性が優れているため、医薬(例えば、アレルギー、炎症の予防・治療剤)、動物薬などとして、ヒトおよびヒト以外の哺乳動物(例、ラット、マウス、モルモット、サル、イヌ、ウシ、ブタなど)に用いられる。また、本発明の水性懸濁液剤は、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、注射剤、内服液剤、リニメント剤およびローション剤などとして好適に利用できるが、特に点眼剤、点鼻剤および点耳剤が好ましい。例えば、本発明の水性懸濁液剤を結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、強膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎、ぶどう膜炎、術後炎症、アレルギー性結膜炎、トラコーマなどの眼における各種炎症に対し、LEを0.5w/v%含有する点眼剤として成人に用いる場合、1回1〜2滴、1日3〜5回点眼すればよい。

[0020] 本発明の水性懸濁液剤は、自体公知の調製法、例えば、第14改正日本薬局方、製剤総則の液剤、懸濁剤あるいは点眼剤に記載された方法で製造することができる。

## 実施例

[0021] 以下に、実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、これらは単なる例示であり、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

[0022] [試験例1]再分散性試験

(試験方法)

下記表1に示すLE含有水性懸濁液を常法に従って調製し、5mLずつポリプロピレン(PP)容器に充填した(n=4)。正立状態で4℃、1週間保存し、LE粒子を沈降させた。その後、容器を反転し、40℃、75%RH条件下で1週間保存し、LEを容器に付着させた。4℃、1週間および40℃、1週間保存した後、容器を20回振盪し、容器への固着物および沈降物剥離後の凝集物(ブロック)の有無を目視で観察した。また、正立状態で4℃、2週間保存したLE含有水性懸濁液について、沈降物が容器から剥離するのに要した振盪回数を測定した。

[0023] [表1]

表1. LE含有水性懸濁液の処方

処方番号	S-0	S-1	S-2	S-3
ロテプレドノールエタボネート	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g
ソルビン酸カリウム	—	0.01 g	0.05 g	0.2 g
チロキサポール	0.2 g	0.2 g	0.2 g	0.2 g
ε-アミノカプロン酸	0.2 g	0.2 g	0.2 g	0.2 g
塩化ナトリウム	0.75 g	0.75 g	0.75 g	0.75 g
エデト酸ナトリウム	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g
塩酸	適量	適量	適量	適量
滅菌精製水	適量	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	5.5	5.5	5.5	5.5

[0024] (試験結果)

試験結果を下記表2に示した。

[0025] [表2]

表2. LE含有水性懸濁液の再分散性試験結果

処方番号	S-0	S-1	S-2	S-3
固着*	1/4	0/4	1/4	1/4
ブロック**	3/4	0/4	0/4	1/4
4℃、2週間保存後、剥離に 要した振盪回数*** (n=4の平均)	9回	5回	5回	7回

\* : (20回振盪後に容器への固着物が観察されたサンプル数) / (試験例数)

\*\* : (20回振盪後にブロックが観察されたサンプル数) / (試験例数)

\*\*\* : 正立状態で4℃、2週間保存したLE含有水性懸濁液について、沈降物が容器から剥離するのに要した振盪回数

[0026] 上記試験結果が示すように、ソルビン酸カリウムを含まないLE含有水性懸濁液(S-0)は、LE沈降粒子の容器への固着およびブロックが観察された。これに対し、ソルビン酸カリウムを含有するLE含有水性懸濁液(S-1, S-2, S-3)は、沈降したLE粒子の容器への固着および剥離後のブロックの出現頻度が低下した。また、4℃、2週間保存後のソルビン酸カリウムを含有するLE含有水性懸濁液(S-1, S-2, S-3)では、沈降物が容器から剥離するのに要する振盪回数が減少した。

この結果は、LEを含有する水性懸濁液にソルビン酸塩を配合することにより、沈降したLE粒子の容器への固着および剥離後のブロック形成が抑制され、かつ沈降した

LE粒子が容易に容器から剥離し、再分散性が向上したことを示す。

[0027] [試験例2]再分散性試験

(試験方法)

下記表3に示すLE含有水性懸濁液を常法に従って調製し、5mLずつポリプロピレン(PP)容器に充填した(n=8)。正立状態で4℃、1週間保存し、LE粒子を沈降させた。その後、容器を反転し、40℃、75%RH条件下で1週間保存し、LEを容器底面に付着させた。4℃、1週間および40℃、1週間保存した後、容器を振盪し、沈降物が容器から剥離するのに要した振盪回数を測定した。

[0028] [表3]

表3. LE含有水性懸濁液の処方

処方番号	P-0	P-1	P-2
ロテブレドノールエタボネート	0.5 g	0.5 g	0.5 g
ソルビン酸カリウム	—	0.1 g	—
パラオキシ安息香酸メチル	—	—	0.026 g
パラオキシ安息香酸プロピル	—	—	0.014 g
チロキサポール	0.2 g	0.2 g	0.2 g
ε-アミノカプロン酸	0.2 g	0.2 g	0.2 g
濃グリセリン	2.6 g	—	2.6 g
ホウ酸	—	1.5 g	—
エデト酸ナトリウム	0.01 g	0.01 g	0.01 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g	—	—
塩酸	適量	適量	適量
滅菌精製水	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	5.5	5.5	5.5

[0029] (試験結果)

試験結果を下記表4に示した。

[0030] [表4]

表4. LE含有水性懸濁液の再分散性試験結果

処方番号	P-0	P-1	P-2
剥離に要した振盪回数 (n=8の平均)	19回	13回	5回

[0031] 上記試験結果が示すように、沈降物が容器から剥離するのに要した振盪回数は、



ソルビン酸カリウムおよびパラオキシ安息香酸エステルを含まないLE含有水性懸濁液(P-0)は19回であったのに対し、ソルビン酸カリウムを含有するLE含有水性懸濁液(P-1)では13回、パラオキシ安息香酸エステルを含有するLE含有水性懸濁液(P-2)では5回と減少した。

この結果は、LEを含有する水性懸濁液にソルビン酸塩またはパラオキシ安息香酸エステルを配合することにより、沈降したLE粒子が容易に容器から剥離し、再分散性が向上したことを示す。

[0032] [製剤実施例1] 水性懸濁点眼剤

ロテプレドノールエタボネート	0.5g
ソルビン酸カリウム	0.2g
チロキサポール	0.2g
ε-アミノカプロン酸	0.2g
塩化ナトリウム	0.75g
エデト酸ナトリウム	0.01g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
塩酸	適量
滅菌精製水	全量100mL
pH	5.5

上記処方に従い、滅菌精製水約80mLにソルビン酸カリウム、チロキサポール、ε-アミノカプロン酸、塩化ナトリウム、エデト酸ナトリウムおよび塩化ベンザルコニウムを加えて溶解した。ロテプレドノールエタボネートを加え、ホモジナイザーにより均一に懸濁させ、塩酸を加えてpHを5.5に調整した。滅菌精製水を加えて全量を100mLとし、ロテプレドノールエタボネート含有水性懸濁点眼剤を調製した。

[0033] [製剤実施例2] 水性懸濁点眼剤

ロテプレドノールエタボネート	0.5g
パラオキシ安息香酸メチル	0.026g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.014g
チロキサポール	0.2g

ε-アミノカプロン酸	0.2g
濃グリセリン	2.6g
エデト酸ナトリウム	0.01g
塩酸	適量
滅菌精製水	全量100mL
pH	5.5

上記処方に従い、滅菌精製水約80mLにパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、チロキサポール、ε-アミノカプロン酸、濃グリセリンおよびエデト酸ナトリウムを加えて溶解した。ロテブレドノールエタボネートを加え、ホモジナイザーにより均一に懸濁させ、塩酸を加えてpHを5.5に調整した。滅菌精製水を加えて全量を100mLとし、ロテブレドノールエタボネート含有水性懸濁点眼剤を調製した。

[0034] [製剤実施例3] 水性懸濁点眼剤

ロテブレドノールエタボネート	0.5g
パラオキシ安息香酸メチル	0.026g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.014g
チロキサポール	0.3g
クロロブタノール	0.3g
ε-アミノカプロン酸	0.2g
濃グリセリン	2.6g
ポリビニルピロリドンK-30	0.6g
エデト酸ナトリウム	0.01g
塩酸	適量
滅菌精製水	全量100mL
pH	5.5

上記処方に従い、滅菌精製水約80mLにパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、チロキサポール、クロロブタノール、ε-アミノカプロン酸、濃グリセリン、ポリビニルピロリドンK-30およびエデト酸ナトリウムを加えて溶解した。ロテブレドノールエタボネートを加え、ホモジナイザーにより均一に懸濁させ、塩酸を加えて

pHを5.5に調整した。滅菌精製水を加えて全量を100mLとし、ロテプレドノールエタボネート含有水性懸濁点眼剤を調製した。

[0035] [製剤実施例4] 水性懸濁点眼剤

ロテプレドノールエタボネート	0.5g
パラオキシ安息香酸メチル	0.026g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.014g
チロキサポール	0.3g
クロロブタノール	0.3g
$\epsilon$ -アミノカプロン酸	0.1g
濃グリセリン	2.6g
エデト酸ナトリウム	0.01g
塩酸	適量
滅菌精製水	全量100mL
pH	5.5

上記処方に従い、滅菌精製水約80mLにパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、チロキサポール、クロロブタノール、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、濃グリセリンおよびエデト酸ナトリウムを加えて溶解した。ロテプレドノールエタボネートを加え、ホモジナイザーにより均一に懸濁させ、塩酸を加えてpHを5.5に調整した。滅菌精製水を加えて全量を100mLとし、ロテプレドノールエタボネート含有水性懸濁点眼剤を調製した。

[0036] [製剤実施例5] 水性懸濁点鼻剤

ロテプレドノールエタボネート	0.5g
ソルビン酸カリウム	0.2g
チロキサポール	0.2g
$\epsilon$ -アミノカプロン酸	0.2g
ホウ酸	1.5g
エデト酸ナトリウム	0.01g
塩化ベンザルコニウム	0.005g

塩酸	適量
滅菌精製水	全量100mL
pH	5. 5

上記処方に従い、滅菌精製水約80mLにソルビン酸カリウム、チロキサポール、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、ホウ酸、エデト酸ナトリウムおよび塩化ベンザルコニウムを加えて溶解した。ロテプレドノールエタボネートを加え、ホモジナイザーにより均一に懸濁させ、塩酸を加えてpHを5. 5に調整した。滅菌精製水を加えて全量を100mLとし、ロテプレドノールエタボネート含有水性懸濁点鼻剤を調製した。

[0037] [製剤実施例6]水性懸濁点耳剤

ロテプレドノールエタボネート	0. 5g
パラオキシ安息香酸メチル	0. 026g
パラオキシ安息香酸プロピル	0. 014g
チロキサポール	0. 3g
クロロブタノール	0. 3g
$\epsilon$ -アミノカプロン酸	0. 2g
濃グリセリン	2. 6g
エデト酸ナトリウム	0. 01g
塩酸	適量
滅菌精製水	全量100mL
pH	5. 5

上記処方に従い、滅菌精製水約80mLにパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、チロキサポール、クロロブタノール、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、濃グリセリンおよびエデト酸ナトリウムを加えて溶解した。ロテプレドノールエタボネートを加え、ホモジナイザーにより均一に懸濁させ、塩酸を加えてpHを5. 5に調整した。滅菌精製水を加えて全量を100mLとし、ロテプレドノールエタボネート含有水性懸濁点耳剤を調製した。

産業上の利用可能性

[0038] 本発明により、ロテプレドノールエタボネートを含有する水性懸濁液剤に、ソルビン

酸またはその塩ならびにパラオキシ安息香酸エステルからなる群より選択される少なくとも1種を配合することにより、沈降したLE粒子の容器への固着およびブロック形成が抑制され、再分散性が向上したロテプレドノールエタボネート含有水性懸濁液剤を提供することができる。本発明の水性懸濁液剤は、再分散性が良好であるので、優れた点眼剤、点鼻剤および点耳剤として利用できる。

### 請求の範囲

- [1]     ロテプレドノールエタボネートと、ソルビン酸またはその塩ならびにパラオキシ安息香酸エステルからなる群より選択される少なくとも1種を含有してなる水性懸濁液剤。
- [2]     さらに非イオン性界面活性剤を含有する請求項1記載の水性懸濁液剤。
- [3]     点眼剤である請求項1または2記載の水性懸濁液剤。
- [4]     点鼻剤である請求項1または2記載の水性懸濁液剤。
- [5]     点耳剤である請求項1または2記載の水性懸濁液剤。
- [6]     ロテプレドノールエタボネートを含有する水性懸濁液剤に、ソルビン酸またはその塩ならびにパラオキシ安息香酸エステルからなる群より選択される少なくとも1種を配合することを特徴とする、ロテプレドノールエタボネートの再分散性を向上させる方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017762

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/569, 9/10, 47/12, 47/14, 47/34, A61P27/02, 27/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/569, 9/10, 47/12, 47/14, 47/34, A61P27/02, 27/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-7569 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 January, 2000 (11.01.00), Claims 1 to 4; Par. Nos. [0005], [0006] (Family: none)	1-6
Y	JP 10-259132 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 September, 1998 (29.09.98), Claims 1 to 3; Par. Nos. [0004], [0006], [0007], [0015] & WO 98/31343 A2 & EP 973501 A2	1-6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
05 January, 2005 (05.01.05)Date of mailing of the international search report  
25 January, 2005 (25.01.05)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017762

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/15878 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 February, 2002 (28.02.02), Claims 1 to 29; page 10, line 27 to page 11, line 22 & EP 1312356 A1	1-6
Y	JP 8-151332 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 June, 1996 (11.06.96), Claims 1 to 6; Par. No. [0010] & EP 709099 A2 & CA 2159288 A	1-6
Y	JP 10-316572 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 December, 1998 (02.12.98), Claims 1 to 14; Par. Nos. [0004], [0006], [0008] & EP 868919 A2 & US 5916550 A	1-6



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K31/569, 9/10, 47/12, 47/14, 47/34, A61P27/02, 27/16

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K31/569, 9/10, 47/12, 47/14, 47/34, A61P27/02, 27/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2000-7569 A (千寿製薬株式会社) 2000.01.11, 請求項1-4, 【0005】, 【0006】 (ファミリーなし)	1-6
Y	JP 10-259132 A (千寿製薬株式会社) 1998.09.29, 請求項1-3, 【0004】, 【0006】, 【0007】, 【0015】 & WO 98/31343 A2 & EP 973501 A2	1-6
Y	WO 02/15878 A1 (千寿製薬株式会社) 2002.02.28, 請求の範囲1-29, 第10頁第27行~第11頁第2	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.01.2005

国際調査報告の発送日

25.1.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4C

3229

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	2 行 & EP 1312356 A1	
Y	JP 8-151332 A (千寿製薬株式会社) 1996.06.11, 請求項 1 - 6, 【0010】 & EP 709099 A2 & CA 215 9288 A	1-6
Y	JP 10-316572 A (千寿製薬株式会社) 1998.12.02, 請求項 1 - 14, 【0004】, 【0006】, 【000 8】 & EP 868919 A2 & US 5916550 A	1-6